Aus dem Pathologischen Institut des
Stadtkrankenhauses Kassel
Leitender Arzt: Professor Dr. med. O. Klinge

Die Bedeutung des Hepatitis-B-Virus-Antigens bei akuten Hepatitiden und HBs-Antigenträgern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

KONRAD RÜSING
aus Paderborn

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Pathologischen Institut des
Stadtkrankenhauses Kassel
Leitender Arzt: Professor Dr. med. O. Klinge

Die Bedeutung des Hepatitis-B-Virus-Antigens bei akuten Hepatitiden und HBs-Antigenträgern

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

KONRAD RÜSING

aus Paderborn

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 14. September 1979

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. O. Klinge
Correferent: Prof. Dr. med. Schmitz-Moormann

Inhaltsverzeichnis

Einführung
und historische Vorbemerkungen 1

Untersuchungsgut und Methode 19

I Akute Hepatitis
a) Ergebnisse 21
b) Erörterung 31

II Inapparente Träger
a) Ergebnisse 37
b) Erörterung 42

Zusammenfassung 48

Literaturverzeichnis I

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546011_0016

In der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts wurden die Erreger zahlreicher Infektionskrankheiten entdeckt, isoliert und charakterisiert. Die Erforschung der Hepatitis erhielt erst entscheidende Impulse durch epidemiologische Beobachtungen der Kriegs- und ersten Nachkriegsjahre, durch die eine Unterscheidung ermöglicht wurde zwischen der Hepatitis A und der Hepatitis B (Krugmann et al., 1967).

Die Übertragung der Hepatitis auf menschliche Freiwillige (Zuckerman, 1975) und die Erkenntnis, daß Affen die Hepatitis auf den Menschen übertragen können (primatenassoziierte menschliche Hepatitis) ermöglichten die Erkennung und Charakterisierung des Erregers der Hepatitis A (Deinhardt, 1976). Die neuere Entwicklung aber begann mit dem von Deinhardt und Mitarbeitern geführten Nachweis, daß Krallenaffen mit Hepatitis A Virus infiziert werden können und eine biochemisch und histologisch typische Hepatitis entwickeln (Deinhardt et al., 1966). 1973 gelang Feinstone und Mitarbeitern die elektronenoptische Darstellung von virusähnlichen 27 nm großen Teilchen im Stuhl von Hepatitis-A-Kranken (Feinstone et al., 1973). Provost und Hillemann wiesen 1975 diese Teilchen in Stuhl und in der Leber von experimentell mit Hepatitis A Virus (CR 326) infizierten Krallenaffen nach. Sie identifizierten diese Teilchen als Hepatitis A Virus durch Nachweis ihrer Infektiosität, durch Aufhebung der Infektiosität durch Hepatitis A Rekonvales-

zentenseren und durch immunelektronenmikroskopischen Nachweis der Agglutination mit Hepatitis-A-Antiseren. Sie charakterisieren sie als 27 nm große und 1,34 g/ccm dichte intracytoplasmatisch lokalisierte RNS enthaltende Viren, die somit der Familie der Enteroviren nahestehen, welche keine gemeinsamen Eigenschaften mit den Hepatitis-B-Viren haben (Hillemann et al., 1974).

Verschiedene Untersuchungsmethoden erlauben heute den spezifischen Nachweis des Hepatitis A Virus Antigens (HA-Ag) und des spezifischen Antikörpers (anti-HA). Unter ihnen haben sich vor allem die Immunadhaerenz und der Radioimmunassay als geeignete Routinemethoden durchgesetzt.

Die Erforschung der Hepatitis B erhielt neuen Anstoß - voneinander unabhängig - durch Blumberg und durch Prince. Im Jahre 1964 entdeckte der amerikanische Genetiker Baruch S. Blumberg ein neues Antigen, als er und seine Mitarbeiter, seit 1961, Seren von Hämophilie-Patienten auf Antikörper untersuchten, die gegen Spenderseren entwickelt worden sein könnten (Blumberg et al., 1965). Dabei kam es mit der Immundiffusions-Technik nach Ouchterlony (Ouchterlony 1958) zu Präzipitationsreaktionen gegen ein bis dahin unbekanntes Antigen im Serum eines gesunden australischen Ureinwohners. Das neue Antigen zeigte keine Kreuzreaktion mit bekannten Serumproteinen. In Anlehnung an die Herkunft des Probanden wurde das neuentdeckte Antigen

als Australia-Antigen oder Au (1)-Antigen bezeichnet. Blumberg und Mitarbeiter immunisierten Kaninchen mit AuAg-positiven Seren und konnten zeigen, daß die darauf gebildeten spezifischen Antikörper identisch waren mit jenen, die sie aus Seren von Patienten nach Mehrfachtransfusionen gewonnen hatten. Die Autoren glaubten zunächst, ein genetisch determiniertes Antigen gefunden zu haben, dem Bedeutung für die Diagnose einer akuten Leukämie zukäme. Kurze Zeit später fanden sie dasselbe Antigen in Seren von Patienten mit Mongolismus und Hepatitis (Blumberg et al., 1967) und 1 Jahr später konnten Okochi und Mitarbeiter die Assoziation des Antigens mit der akuten Virushepatitis eindeutig nachweisen. (Okochi and Murakami, 1968).

Prince fand unabhängig davon ein Antigen, das er mittels Präzipitationsreaktion fast immer im Prodromalstadium einer Serumhepatitis, nie aber bei der Hepatitis epidemica nachweisen konnte. Er nannte es daher Serum Hepatitis Antigen (SH Antigen) (Prince, 1968) und er bewies die Identität seines SH-Antigens mit dem Blumberg'schen Au-Ag. In der Folgezeit wurde der enge ursächliche Zusammenhang des Antigens mit der Hepatitis wiederholt gesichert, weshalb zunächst der Begriff "Hepatitis assoziiertes Antigen" HAA eingeführt wurde. Später setzte sich die präzisere Bezeichnung Hepatitis-B-Antigen (HBAg) international durch. Zahlreiche Untersuchungen von Körperflüssigkeiten und Exkrementen von Pa-

tienten auf HB-Antigen bei den verschiedensten, auch extrahepatischen Krankheiten ergaben, daß sich das Antigen häufig fand bei Hämophilie, Leukämie, Mongolismus, lepromatöser Lepra (Blumberg et al., 1967 und Korzowski et al., 1972), Glomerulonephritis (Combes et al., 1971), primärem Lebercarcinom (Sherlock et al., 1970), Panarteriitis nodosa (Trepo and Thivolet, 1970) und einigen lymphoproliterativen Krankheiten (Nowoslawski et al., 1970). Blumberg postulierte, daß das gehäufte Auftreten von HBAg bei den genannten Krankheiten als Zeichen einer erhöhten Hepatitisdurchseuchung dieser Patienten anzusehen sei, bedingt durch wiederholte Bluttransfusionen und Anstaltsunterbringung resp. langdauernden intensiven, hautnahen Kontakt. Wiederholte Bluttransfusionen allein reichten zur Erklärung der Befunde allerdings nicht aus, da mehrere Patientenkollektive, die wiederholt Bluttransfusionen aus anderen als den genannten Gründen erhalten hatten, einen statistisch signifikant niedrigeren Prozentsatz an persistierender HB-Antigenämie aufweisen. (Sutnick et al., 1970).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß nicht internierte Patientenkollektive mit Trisomie 21 zwar gegenüber internierten einen kleineren Prozentsatz Ag-Träger aufwiesen, der aber immer noch höher als bei gesunden Vergleichsgruppen lag. Daraus kann gefolgert werden, daß neben der verstärkten Exposition durch Transfusionen und gemeinschaftliche Unterbringung entweder eine zu-

sätzlich genetisch determinierte Disposition für die persistierende HB-Antigenämie (Blumberg et al., 1969) oder aber eine gestörte Immunabwehr im Sinne einer erworbenen Immuninsuffizienz (Dudley et al., 1972) verantwortlich sein dürfte. Unterstützt werden diese Überlegungen dadurch, daß Defekte in der immunologischen Abwehr, insbesondere ein Mangel an IgM bei der Trisomie 21, gefunden wurden (Agarwal et al., 1970). Daß sich in Fällen von lepromatöser Lepra mit positivem Nachweis von Mycobacterium leprae eine höhere HB Ag-Frequenz nachweisen ließ als bei negativem, mag ein weiterer Hinweis darauf sein, daß in solchen Fällen die zelluläre Immunantwort gegenüber der Norm herabgesetzt ist (Blumberg et al., 1967). Ähnliches gilt für Dialyse-Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei denen sich in einem hohen Prozentsatz (biss 33 %) eine Persistenz des HBAg im Serum beobachten läßt (Blumberg and Giger, 1970, Kaboth et al., 1971, Campion et al., 1975, Andrassy et al., 1970). Hepatitis B Erkrankungen verlaufen bei diesen Patientengruppen überdies meist anikterisch mit bleibend hohen AuAg-Serumspiegeln, im Gegensatz zum gleichartig befallenen Krankenhauspersonal, das in der Regel eine typische akute Serumhepatitis mit Ikterus und nur kurzzeitiger Antigenämie durchmacht. Auch diese Beobachtung dürfte für das Vorliegen eines Defektes im zellulären oder humoralen immunologischen Abwehrsystem als wesentlichen Faktor für die Ag-Persistenz sprechen (Weber und Grob, 1972). Umfangreiche Untersuchungen über die Häufigkeit positiver Nachweise

in Seren klinisch und klinisch-chemisch gesunder und gesund erscheinender Normalpersonen ergaben zwischen 0 und 22 schwankende Prozentzahlen je nach geographischer Region, Rasse und Volksstamm. (Röllinghoff et al., 1972). Für Europa betragen die Werte 0,09 - 1 % (Frösner und Zuckermann, 1976). Allerdings beruhen diese Zahlen auf Nachweismethoden, die unterdessen durch empfindlichere ersetzt wurden, so daß die realen Zahlen höher liegen könnten (Schneider et al., 1974).

Als Träger der Antigenität wurden elektronenmikroskopisch nach Ultrazentrifugation oder Gelfiltration drei morphologisch verschiedene Partikel erkannt. In erster Linie handelt es sich um pleomorphe sphärische Partikel mit einer wechselnden Größe zwischen 16 und 25 nm, einem mittleren Durchmesser von 20 nm, mit knopfartigen Untereinheiten von ca 3 nm Durchmesser an der Oberfläche (Bayer et al., 1968). Durch Australia-Antigen-Antikörper (anti HBs) werden sie zur Aggregation gebracht. An zweiter Stelle stehen tubuläre Ag-Fäden, die gelegentlich Verzweigungen aufweisen. Sie besitzen einen Durchmesser wiederum von 20 nm jedoch eine Länge von 100 - 700 nm. Sie sind oft an einem oder beiden Enden kolbig aufgetrieben und weisen meist eine Querstreifung auf. (Almeida et al., 1969). Schließlich berichtete Dane (1970) erstmals über 42 nm im Durchmesser große Partikel, in denen er das komplette Virus vermutete, obwohl er sie nicht charakterisieren konnte. Er nahm an, daß die

übrigen Partikel das Hüllmaterial darstellen (Dane et al., 1970). Bei diesen sogenannten Dane-Partikeln läßt sich elektronenmikroskopisch ein innerer Kern (core) von 27 nm Durchmesser abgrenzen von einer Schale von 2 nm und einer äußeren Kapsel von etwa 7 nm Dicke (Zuckerman, 1972). Der Kern weist eine eigene spezifische Antigenität auf (HBcAg) und läßt sich mit ABsAg-Antiseren nicht aggregieren (Almeida et al., 1971). Surface-Antigen oder HBs-Ag ist die neuere Bezeichnung für das Hepatitis B Oberflächenantigen. Die nach Detergentienbehandlung abtrennbare Lipoproteinhülle der Dane-Körper sowie die oben beschriebenen sphärischen und tubulären Partikel weisen HBs Antigenität auf. Dasselbe gilt für die als morphologische Vorstufen gedeuteten von Ackerman in Seren von Hepatitis-B-erkrankten Personen beschriebenen Partikel: 15 - 20 nm große Teilchen, die 5 - 10 nm große Löcher aufweisen, ringförmig angeordnet oder durch Brücken miteinander verbunden sind (Ackerman et al., 1974).

Der innerhalb der Hepatozyten nur in den Kernen, nicht aber im Cytoplasma nachweisbare core - Anteil zeigt gut abgrenzbare Untereinheiten und unterscheidet sich dadurch von den ebenfalls 27 nm im Durchmesser großen Entero- und Rhinoviren. Er ist offenbar Träger der genetischen Information. Diese Vermutung wird gestätzt durch den Nachweis von DNS-Polymerase durch Kaplan und Mitarbeiter im Kern einiger Dane-Partikel (Kaplan et al., 1973). Die Anwesenheit von DNS-Polymerase in AuAg positi-

ven Seren war zuvor schon von Hirschman beschrieben worden (Hirschman et al., 1971). Die DNA-Polymerase scheint ein virusspezifisches Enzym zu sein, das die Fähigkeit hat, Desoxyribonukleinsäure zu synthetisieren und damit die virale Replikation zu sichern. Vermutlich stellt also das Dane-Partikel das vollständige Hepatitis-B-Virus dar.

Das Hüllmaterial findet sich - oft im Überschuß gebildet - im Zytoplasma infizierter Leberzellen (Barker et al., 1974). Die Speicherung des Antigens erfolgt in den Zisternen des glatten endoplasmatischen Retikulums (GER), sie geht mit seiner excessiven Vermehrung einher. Dies imponiert im lichtmikroskopischen Bild der Leberzelle als gleichmässige Aufhellung und feinstkörnig eosinophile Umwandlung des Zytoplasmas unter dem Bild sogenannter Milchglashepatozyten (Hadziyannis et al., 1973). Das Bild beruht auf der Hypertrophie des GER, wie sie ähnlich auch bei toxischen Alterationen der Leber vorkommt (Klinge und Bannasch, 1971). Von der toxisch-induzierten Membranhypertrophie unterscheidet sich die Antigen-assoziierte aber durch unspezifische Reaktionen mit Aldehydthionin und Orcein (Shikata et al., 1974), so daß beide Formen des GER sich, abgesehen von diskreten Unterschieden, auch im HE-Präparat, in jedem Falle gut differenzieren lassen (Klinge, 1976)

Das HBsAg stellt weder elektronenoptisch noch

serologisch einen einheitlichen Faktor dar. Es ist vielmehr heterogen und enthält mehrere Subtypen (Le Bouvier, 1971), die je nach geographischer Lage in unterschiedlicher Häufigkeit gefunden werden (Feinman, 1973). Die wichtigsten, im allgemeinen alternativ auftretenden Subtypen tragen die willkürliche Bezeichnung d und y (nach den Städten Dartmouth und Yale). Zudem besitzt das HBs-Antigen auf demselben Partikel eine gruppenspezifische Determinante "a", die sich gelegentlich ausschließlich, meist aber mit "d" oder "y" und seltener auch mit beiden nachweisen läßt (Levence and Blumberg, 1969). Le Bouvier hat darüber hinaus noch eine weitere Determinante "x" nachgewiesen, die nur bei Menschen und nur in Verbindung mit "ad" und "ay" vorkommt (Le Bouvier, 1971). Bancroft wies zwei mit "w" und "v" bezeichnete Determinanten nach (Bancroft et al, 1972). Schließlich berichtet Maszur von einer neuen mit "f" bezeichneten Variante (Maszur et al, 1972). Die häufigsten Kombinationen "adw" (D), "adr" (R) und "ayw" (Y) tragen heute die Bezeichnungen D, R und Y. Inzwischen konnten mehrere Arbeitsgruppen nachweisen, daß diesen erregerspezifischen und wirtsunabhängigen Subtypen keine klinische und prognostische wohl aber eine epidemiologische Bedeutung zukommt (Schober et al, 1972).

Anders verhält es sich mit dem wenig später von Magnius und Espmark in HBsAg positiven Seren entdeckten e-Antigen (Magnius und Espmark, 1972). Dieses recht frühzeitig nachweisbare ("early" An-

tigen) nicht auf HBsAg tragende Partikel lokalisierte Antigen ist kein Subtyp des HBs-Antigens. Es läßt sich bei HBs-Ag positiven chronischen Lebererkrankungen häufiger nachweisen als bei der akuten HBsAg positiven Hepatitis. Thamer und Mitarbeiter fanden es in 11 von 17 Fällen mit chronisch aggressiver Hepatitis, aber nur in 11 von 107 Fällen mit akuter B Hepatitis (Thamer et al, 1977). Diese Ergebnisse ließen an eine prognostische Bedeutung des e-Antigens denken (s.u.a. Nielsen et al, 1976). Patienten, die im Laufe der HB-Infektion gegen das e-Antigen Antikörper (Anti-e) entwickeln scheinen dagegen vor chronischen Verlaufsformen bewahrt zu werden. Außer dieser prognostischen Bedeutung hat das e-Antigen sich als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Infektiosität HBsAg positiven Blutes erwiesen. Die hohe Infektiosität e-Antigenhaltiger Seren wurde erstmals von Magnius und seinen Mitarbeitern vermutet und wurde von Nordenfelt bestätigt (Nordenfelt und Kjellen, 1975). Ebenso wie gegen das e-Antigen wurden auch gegen alle Hepatitisantigene entsprechend der Subtypen Antikörper nachgewiesen. Sie gehören im wesentlichen der IgG-Fraktion an (Greenberg und Gocke, 1971).

Einer Infektion mit dem HB-Virus, gesichert durch den Nachweis des HBs-Antigens, folgt im allgemeinen eine entsprechende Lebererkrankung. Aber schon 1970 beobachteten Schober und Mitarbeiter Infektionen mit dem Erreger ohne Krank-

heitserscheinungen (Schober et al, 1970). Der Anteil HBsAg positiver, klinisch gesunder Personen beträgt, ermittelt aus 5150 Blutspendern des Göttinger Klinikums, 0,46 % (zit. bei Klinge, 1970). Einige klinisch und biochemisch gesund erscheinende HBs-Antigen positive Personen wurden bioptisch untersucht. Dabei waren histologisch - je nach Autor - recht uneinheitlich, meist aber nur diskrete Veränderungen zu erkennen. (Reinicke et al, 1972 und Shrago et al, 1977). Häufig stand eine Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums (GER) im Vordergrund (Klinge et al, 1970). Verlaufsbeobachtungen ließen keine wesentlichen Veränderungen erkennen (Kaboth et al, 1976). Einige inapparente Träger wiesen neben vermehrten GER diskrete Anzeichen einer Hepatitis auf. Für diese wird der Begriff Minimalhepatitis vorgeschlagen (Klinge, 1976).

Die Untersuchungen inapparenter Träger (carrier) sind zur Zeit noch nicht abgeschlossen. Vor allem interessiert, welche individuellen Faktoren zum Trägerstatus führen und welche Bedeutung dieser Status hat, sowohl für die Umwelt im Bezug auf die Infektiosität der Träger-Seren, wie für den Betroffenen hinsichtlich der Prognose.

Zum Trägerstatus führen möglicherweise neben Störungen der immunologischen Reaktionsweise (Dudley et al, 1972) genetische Faktoren (Vyas,

1974). Auch die wiederholte niedrig dosierte Übertragung des Erregers wird diskutiert (Gerety et al, 1974).

Zur Frage der Infektiosität der Trägerseren ist heute klar, daß ein Serum nur dann infektiös sein kann, wenn es das komplette Dane-Partikel - HB-core, HB-surface-Antigen und außerdem DNS-Polymerase - enthält. Wegen der strengen Korrelation zwischen e-Antigen und HBc-Antigen reicht der Nachweis des e-Antigen zur Sicherung der Infektiosität aus (Arnold et al, 1975 und Endo, 1978). Der Nachweis von HBs-Ag allein reicht einerseits zur Beantwortung der Frage nicht hin, schließt aber andererseits die Infektiosität nicht aus. Untersuchungen von Gudat und Mitarbeitern zeigen, daß bei positivem HBc-Nachweis im Gewebe Dane-Partikel im Serum enthalten sind. Das Vorhandensein von Core-Antigen kann mit anderen Worten als Parameter dienen für die Anwesenheit des Virions und damit für die Infektiosität eines Serums (Gudat et al, 1976). Klinisch gesunde Träger mit entzündungsfreier Leber haben in der Regel zwar reichlich HBs-Antigen in den Hepatozyten, im Blut nachweisbare Dane-Partikel können dagegen ganz oder weitgehend fehlen. Ihr Blut ist also keineswegs immer und oft nur geringgradig infektiös. Serum HBsAg-Träger mit chronisch-aggressiver Hepatitis oder chronisch-persistierender Hepatitis müssen generell als infektiös angesehen werden. Daher muß gefor-

dert werden, jeden klinisch gesunden HBsAg-Träger zur Abklärung der Infektiosität zu biopsieren, um eine klinisch stumm verlaufende chronisch aktive Hepatitis auszuschließen (Stalder, 1977). Darüber hinauf muß betont werden, daß Seren von HBsAg-positiven Patienten mit gestörter Immunität z.T. Tumorpatienten, Nierentransplantatträger, Dauerdialysierte, Drogenabhängige und mit Erkrankung des lymphoretikulären Systems Dane-Partikel mit hoher Wahrscheinlichkeit enthalten und deshalb prinzipiell als infektiös gelten müssen (ebenda). Zur prognostischen Bedeutung des Trägerstatus auf histologischer Ebene soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

Der Zusammenhang zwischen der Immunitätslage des Individuums und seiner speziellen Reaktionsweise auf die HB-Infektion führte zu der These, daß nicht das Virion cytopathogen und leberschädigend sei, sondern daß die Immunantwort des Organismus, die auf die Elimination des HB-Virus und des Hüllmaterials gerichtet ist, die Leberzelle zerstöre und die Krankheitserscheinungen hervorrufe. Von entscheidender Bedeutung für eine vollständige Erregerelimination ist eine adäquate Immunreaktion auf das Virus und die assoziierten Antigene HBsAg und das e-Antigen. Eine fehlende, zu schwache oder gestörte Immunabwehr führt zur Entwicklung immunologischer Toleranz bzw. zur inkompletten Eliminierung (Mayer zum Büschenfelde et al, 1977). Zu heftig

einsetzende, mit überstürzter Elimination der befallenen Hepatozyten einhergehende, Immunreaktion imponiert als fulminante Hepatitis mit letalem Ausgang (Baenkler, 1977). Bianchi und Mitarbeiter haben der jeweiligen Immunreaktion entsprechende Verlaufsformen der B-Hepatitiden erarbeitet (Bianchi und Gudat, 1977).

Die klare Abgrenzung von Hepatitis A und B sowie die jetzt mögliche zweifelsfreie serologische Diagnose hat zu der Erkenntnis geführt, daß es mindestens noch eine weitere Form der Hepatitis gibt. Sie ist gekennzeichnet durch eine kurze (2 - 6-wöchige) Inkubationszeit und durch das Fehlen der serologischen Marker der Hepatitis A und B. Diese Form, für die sich der Begriff Non A - Non B Hepatitis eingebürgert hat, wurde erstmals festgestellt von Villarejos bei 12 Patienten in Costa Rica ohne Bluttransfusion in der Anamnese (Villarejos et al, 1975). Später berichteten Dienstag und Mitarbeiter über 32 Patienten die nach einer zwei bis fünfzehn Wochen zurückliegenden Bluttransfusion an einer Hepatitis erkrankten, die weder der Hepatitis A noch der Hepatitis B zugeordnet werden konnte (Dienstag et al, 1977). Diese als Non A, Non B Hepatitiden eingeführten, neuerdings auch als C-Hepatitis bezeichneten Formen, lassen sich einstweilen serologisch nicht eindeutig charakterisieren und daher auch nicht ohne weiteres von den beiden anderen Hepatitis-Arten differenzieren. Es scheint jedoch festzustehen,

daß es sich bei der Non A, Non B Hepatitis nicht um eine einheitliche Hepatitisart handelt. Wenigstens ein übertragbares Agens im Serum von Patienten mit Non A, Non B Post-transfusions-Hepatitis gelang es zu entdecken. Es ist charakterisiert durch Wanderung in der beta-Globulin-Fraktion, Bouyant-Dichte von 1,30 und ein Molecular-Gewicht zwischen 100 000 und 300 000 (Alter et al, 1978 und Shirachi et al, 1978).

Die Diagnose einer frischen Hepatitis A erfolgt durch einmaligen Nachweis des Antigens im Stuhl mit Hilfe der Radioimmunomethode (Purcell et al, 1976). Die Ausscheidung des Antigens beginnt in der späten Inkubationsphase und erreicht unmittelbar vor Krankheitsbeginn ein Maximum. Serologisch wird mit der Radioimmunoassay Anti-HAV spätestens mit dem Auftreten des Ikterus nachweisbar (Frösner, 1977). Der anfänglich rasche Titeranstieg erhöht sich über Monate hin noch langsam weiter. Zum Nachweis eines signifikanten Antikörperanstiegs ist deshalb eine sehr früh entnommene Probe unerläßlich. Andererseits schließt das Fehlen von Anti-HAV in der ikterischen Phase eine Hepatitis A mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit aus. Auch spricht ein hoher Antikörpertiter direkt bei Erkrankungsbeginn oder ein niedriger Antikörpertiter in der Rekonvaleszens gegen das Vorliegen einer Hepatitis A. Untersuchungen haben gezeigt, daß nach einer Infektion das Anti-HA mit diesen Methoden für viele Jahre (Krugman et al, 1975), wahrscheinlich sogar lebenslänglich

(Frösner et al, 1977) nachweisbar bleibt.

Für eine Hepatitis B ist das HBsAg der diagnostisch wichtigste Marker. Er erscheint bereits zwei bis drei Wochen vor Erkrankungsbeginn im Serum, erreicht mit Beginn sein Maximum und verschwindet in der Regel nach wenigen Wochen. Zur Sicherung der Diagnose sollte der Abfall des HBsAg-Titers nachgewiesen werden, da mit einem - wenn auch geringen - Anteil von inapparenten Trägern unter Non A,Non B-Hepatitiden gerechnet werden muß. Gelegentlich ist die Phase des Auftretens von HBsAg so kurz, daß sie klinisch nicht fassbar ist, dann beweist der Nachweis von Anti-HBs eine abgelaufene Hepatitis B-Infektion, er gelingt in der Zeitspanne zwischen fünf und sieben Monaten nach Erkrankungsbeginn. Anti-HBs eignet sich auch zum Nachweis von inapparenten Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus. Anti-HBs-positive Personen können als weitgehend immun gegen eine Zweiterkrankung angesehen werden. Schließlich kann die Diagnose auch durch einen signifikanten Anstieg von Anti-HBc (und/oder von Anti-HBe) gestellt werden. Deren Nachweis gelingt im Beginn der akuten Phase und erreicht in der Rekonvaleszenz hohe Titer. Der Nachweis von Anti-HBc allein beweist nicht eine frische Infektion mit Hepatitis B, da es auch bei klinisch und biochemisch unauffälligen chronischen Trägern des HBsAg regelmäßig in konstant hoher Konzentration gefunden wird (Gerlich, 1977), im Gegen-

satz zum HBe Antigen, dessen Vorhandensein offenbar eng mit dem des Dane-Partikels verknüpft ist und bei den normal verlaufenden Fällen innerhalb von vier Wochen verschwindet (eben da).

Gegenüber den mittlerweile detaillierten Kenntnissen auf serologischem Sektor, ist über histologische Varianten im Zusammenhang mit dem HBsAg wenig bekannt geworden. Sicher ist nur, daß sich das Leberfeinbild der akuten Virushepatitis unabhängig von dem auslösenden Virus einheitlich und damit ohne Möglichkeit aetiologischen Rückschlusses entwickelt. Noch nicht endgültig gesichert ist dagegen die Prognose der akuten Hepatitiden abhängig vom jeweiligen Erreger, die Häufigkeit des Überganges in chronische Verlaufsformen und die Häufigkeit von Zweiterkrankungen. Unklar erscheint auch die Bedeutung des HBsAg-Träger-Status, insbesondere hinsichtlich seiner Infektiosität für die Umwelt. Überdies wird die Häufigkeit hepatitischer Erkrankungen in diesem Personenkreis widersprüchlich beurteilt.

Im Folgenden soll versucht werden, diesen noch offenen Fragen anhand des umfangreichen, unter dem Protektorat der DFG gesammelten Punktionsmaterials von Patienten mit akuter Virushepatitis und von sogenannten inapparenten HBsAg-Trägern nachzugehen und womöglich eine bündige Antwort zu finden. Dabei sollen, der unterschiedlichen Fragestellungen wegen, die Befunde in beiden Kollektiven - Kranken und Trägern - voneinander

getrennt dargestellt und analysiert werden.

Untersuchungsgut, Methode

Ausgewertet wurden in Formol fixierte Leberpunktate aus der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Studie "Akute Virushepatitis" (DFG Nr. Kl 226/4-7).+ Die Biopsien wurden in üblicher Weise aufgearbeitet: Entwässern in aufsteigender Alkoholreihe und Methylbenzoat bei 40 °C Celsius, Härtung in Benzol, Einbettung in Paraplast (65 °C) im Autotechnikon-Ultra. Einblocken, Kühlung, Herstellung 4 µ dicker Schnitte. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, nach Ladewig (Schnellmethode) und nach Gomori. Zusätzlich Eisenreaktion (Berliner-Blau) und Aldehyd-Thionin-Reaktion nach Shikata (Shikata et al, 1974).

+ Beteiligte Kliniken:

Medizinische Universitäts-Kliniken bzw. Polikliniken Berlin-Westend, Essen, Göttingen, Hannover, Mainz, Würzburg.
Institut für Hygiene der Universität Göttingen

Das Untersuchungsgut stammt zum einen von erwachsenen Patienten mit akuter Virushepatitis, zum anderen von inapparenten HBsAg-Trägern. Darunter verstehen wir Personen, die sich gesund fühlen, klinisch ohne pathologischen Befund sind und keine ins Gewicht fallende Abweichung der Laborparameter, speziell der Transaminasen (GOT, GPT) aufweisen. Diese Gruppe setzt sich in unserem Kollektiv zusammen aus routinemäßig untersuchten Bundeswehrsoldaten, Polizeischülern und Blutspendern und aus zufällig ermittelten HBsAg-Trägern. Sie stellt hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung eine weitgehend selektierte Untersuchungsgruppe dar. Im Gegensatz dazu bilden die Hepatitispatienten bezüglich aller Parameter eine inhomogene Gruppe, gefordert war lediglich eine Transaminasenerhöhung der GOT und der GPT zum Zeitpunkt der Biopsie von mindestens 150 mU. Bei einem Teil der Hepatitispatienten konnte nach ca. einem Jahr eine Kontrollbiopsie histologisch untersucht werden. Bei den inapparenten Trägern waren Kontrollpunktate nach vier Jahren vorgesehen, sie sind bislang in 23,6 % der Fälle erfolgt. Beide Kollektive - akute Hepatitis und Träger - sollen hier getrennt beschrieben und erörtert werden.

In jedem Fall wurde serologisch das Vorhandensein von HBsAg mit dem Radioimmunoassay geprüft.

I. Akute Hepatitis

a) Ergebnisse

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 1972 - 1976 1754 Patienten (963 =55 % männliche, 791 = 45 % weibliche) im Alter von 15 bis 85 Jahren (Durchschnittsalter 33,7 J.) unter der klinischen Diagnose einer akuten Virushepatitis erfaßt.
Die Altersverteilung zeigt die Tabelle 1:

Altersgruppe	Anzahl	Prozent
unter 20	239	14
20 - 39	984	58
40 - 59	332	20
60 und älter	142	8
Summe	1697	100
ohne Angabe	57	
Summe	1754	

Tab. 1: Altersverteilung des Untersuchungsgutes

1449 (82,6 %) der 1754 Punktate konnten morphologisch den Hepatitiden verschiedener Verlaufsformen zugeordnet werden, während sich in 305 (17, 4 %) Punktaten keine Hepatitis sichern ließ.

Die morphologische Diagnose der Punktate von klinisch hepatitis-verdächtigen Patienten ohne das histologische Substrat einer Virushepatitis ist aus der Tabelle 2 ersichtlich:

Diagnosen	Anzahl	Prozent
Zirrhose	12	0,7
Cholangitis	16	0,9
toxische Schäden	75	4,3
im wesentlichen normales Lebergewebe zu wenig Lebergewebe andere Befunde	202	11,3
Summe	305	17,4

Tab. 2: Histologische Diagnosen bei 305 unter dem klinischen Bild einer akuten Hepatitis erkrankten Patienten

Die Gruppe 'im wesentlichen normales Lebergewebe' setzt sich vor allem aus denjenigen Punktaten zusammen, bei denen lediglich eine geringe Mesenchymaktivität nachzuweisen war, ohne daß sich die Ursache für die Anfachung der Sternzellaktivität feingeweblich noch belegen ließ. Im Allgemeinen handelt es sich dabei um Spätpunktate aus der Anfangsphase der Studie, die gewöhnlich die Eingangsbedingungen auch des-

halb nicht erfüllten, weil die Transaminasen zum Punktionszeitpunkt teilweise bedeutend unter dem geforderten Minimalwert lagen. Diese Punktate bleiben daher im Folgenden unberücksichtigt. Außerdem finden sich in dieser Gruppe eine Reihe von Fällen, bei denen für eine exakte Diagnostik zu wenig Material gewonnen wurde. In insgesamt zehn Fällen handelt es sich um Granulome, Mononukleosen, primäres Lebercarcinom, Leptospirose und extrahepatische Cholostase mit mehr oder minder ausgeprägter Reaktion des RES, die gemeinhin unter den Begriff der "Begleithepatitis" fallen, den wir aus sachlichen und nomenklatorischen Gründen vermieden und durch deskriptive Diagnosen ersetzten.

Die Hauptgruppe "A k u t e H e p a t i t i s" weist im E r s t p u n k t a t, wie aus Tabelle 3 ersichtlich, folgende Diagnosen aus: Histologisch unkomplizierte Hepatitis, protrahiert verlaufende Hepatitis, akute Hepatitis mit Cholostase und akute hepatitische Dystrophie. Dabei verstehen wir unter "histologisch unkomplizierte Hepatitis" alle jene Zustandsbilder, bei denen sich außer dem üblichen Feinbild der akuten Hepatitis keine zusätzlichen Merkmale ergaben; Bilder also, bei denen zwar eine mehr oder minder deutliche Lockerung und rundzellige Infiltration der Portalfelder, jedoch keine Faservermehrung bestand, bei denen eine intrahepatische Cholostase nicht oder nur leicht bis mäßig ausgeprägt war und bei denen sich keine ausgedehn-

ten, straßenförmigen oder flächenhaft ausgebreiteten Gruppen - bzw. Brückennekrosen nachweisen ließen. Unter dem Begriff der akuten hepatitischen Dystrophie findet sich lediglich ein Einzelfall; er ist durch umfangreiche, stellenweise ganze Läppchen betreffende Epithelnekrosen, gleichzeitig auch durch kräftige, diffuse Mesenchymaktivität und portale - periportale Rundzellinfiltrate gekennzeichnet, so daß sich an diesen Sekundärreaktionen eine hepatitische Ätiologie mit genügend großer Wahrscheinlichkeit sichern läßt. Überdies fanden sich schon unter den Erstpunktaten 32 Fälle einer aktiven chronisch aggressiven Hepatitis und 14 Fälle mit dem Bild einer chronisch persistierenden Hepatitis, wobei allerdings eine recht deutliche entzündliche Aktivität verwirktlicht war. Fünf Punktate mit dem Bild einer chronischen Dystrophie müssen der Gruppe der chronisch aggressiven Hepatitis Typ B der internationalen Nomenklatur (De Groote et al, 1966 vgl. auch Bianchi et al, 1977) zugeordnet werden. Unter diesen allerdings fallen sie auf durch örtlich unterschiedlich alte Gruppenzellausfälle, wechselnd zellreiche Narbenbezirke sowie durch generell beträchtliche Aktivität des RES. Sie stellen also den Übergang zu der in Tabelle 2 zuerst genannten Gruppe, der hepatitischen Zirrhose dar, die in 12 Fällen offenbar erstmalig Symptome unter dem klinischen Bild der akuten Hepatitis verursacht hatten.

In 16 Erstbiopsien fanden sich Zellen mit ver-

Histologische Diagnosen	Erst-punktate gesamt	Kontroll-punktate abs.	Kontroll-punktate proz.	Kontrollbefunde nach einem Jahr: normalisiert	protr. verl.	chron. aggr.	chron. pers.	Zirrhose	HBsAg im Serum: pos.	neg.	fragl.
I Akute Hepatitis histol. unkompliziert	962	444	46,2	371	52	10	9	2	299	136	9
protrahiert verlaufend	276	107	38,8	75	20	8	3	1	72	33	2
cholestatische	159	71	44,6	66	5	/	/	/	38	33	/
akute Dystrophie	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/
Summe	1398	622	44,5	512	77	18	12	3	409	202	11
II Chronische Hepatitis chronisch aggressive	32	5	15,6	/	/	5	/	/	5	/	/
chronische Dystrophie	5	2	40,0	1	/	/	/	1	2	/	/
chron. persistierende	14	3	21,4	1	/	/	2	/	2	/	1
Summe	51	10	19,6	2	/	5	2	1	9	/	1
Gesamtsumme	1449	632	44,3	514	77	23	14	4	418	202	12

Tab. 3: Erst- und Kontrollbefunde nach einjährigem Verlauf bei klinisch akuten Virushepatitiden unabhängig vom Antigenstatus

mehrt Aldehydthionin-positivem glatten endoplasmatischen Retikulum (GER), und zwar bei sechs chronischen Hepatitiden mit protrahiertem Verlauf und bei vier histologisch unkomplizierten Hepatitiden.

Von den insgesamt 1398 Leberpunktierten mit akuter Hepatitis konnten bei 622 (44,5 %) Patienten nach etwa einem Jahr K o n t r o l l p u n k t a t e gewonnen werden, und zwar bei 444 (46,2 %) Fällen von histologisch unkomplizierter Hepatitis, bei 107 (38,8 %) Fällen von protrahiert verlaufender und bei 71 (44,6 %) Fällen von cholostatischer Hepatitis. Das histologische Ergebnis ist in den Tabellen 3 - 5 zusammengefaßt worden.

Zum Zeitpunkt der Nachpunktion wiesen von den histologisch unkomplizierten Hepatitiden (vergl. Tab. 3) 371 Kontrollpunktate (83,6 %) einen normalisierten Befund auf. Zweimal war jetzt allerdings HBsAg-haltiges GER nachweisbar. 52 Fälle (11,7 %) waren nach einem Jahr in eine protrahierte akute Hepatitis übergegangen. In zehn bzw. in neun Fällen hatte sich eine chronisch aggressive bzw. chronisch persistierende Hepatitis entwickelt. Außerdem war in zwei Fällen in Jahresfrist bereits eine Zirrhose entstanden.

Von den 107 kontrollierten initial protrahiert verlaufenden Hepatitiden (vergl. Tab. 3) waren nach einem Jahr 75 (70,1 %) ausgeheilt, 20 (18,7 %) zeigten weiterhin einen gleichsam persistierend

protrahierten Verlauf, wobei sich in 5 Fällen HBsAg-haltige Leberzellen erstmals nachweisen ließen. In insgesamt 12 Fällen (11,2 %) war die protrahiert verlaufende akute Hepatitis in die eine oder die andere Form der chronischen Hepatitis übergegangen. Ein vergleichsweise günstigeres Bild ergibt die allerdings kleine Anzahl cholostatischer Hepatitiden (vergl. Tab. 3), bei der es nur in fünf (7 %) der nachpunktierten 71 Fälle zum protrahierten Verlauf, im übrigen aber zur Ausheilung gekommen war. Ob der Befund repräsentativ ist, läßt sich angesichts einer Quote der Kontrollpunktion von nur 44,6 % der Fälle naturgemäß nicht sichern.

Von den 51 schon im Erstpunktat chronischen Hepatitiden (vergl. Tab. 3) sind nur insgesamt zehn kontrollpunktiert worden, wobei sich nur in einem Fall einer chronisch persistierenden Hepatitis eine Änderung, nämlich eine Normalisierung ergab. Von den fünf chronischen Dystrophien wiesen zwei Kontrollpunktate je einmal ein Narbenstadium und eine Zirrhose auf. In einem Fall war schon das Erstpunktat postmortal gewonnen worden.

Einen Vergleich zwischen histologisch akuten Hepatitiden mit HBsAg-positivem und HBsAg-negativem Serumbefund bezüglich ihrer Verläufe zeigen die Tabellen 4 und 5.

Verlauf	HBsAg-Pos. abs.	proz.	HBsAg-neg. abs.	proz.	o.Ang. abs.	Summe abs.	proz.
normalisiert	260	87	104	76,5	7	371	83,6
protrahiert	27	9	24	17,6	1	52	11,7
c. p. H.	6		3		/	9	2,0
c. a. H.	5	4	4	5,9	1	10	2,3
Zirrhose	1		1		/	2	0,4
Summe	299	100	136	100	9	444	100

Tabelle 4: Verlaufsbefund bei 444 Fällen von histologisch unkomplizierter akuter Hepatitis

In der Tabelle 4 fällt der nahezu doppelt so große Anteil der protrahierten Verläufe unter den HBsAg-negativen Hepatitiden auf. Von 299 HBsAg-positiven Hepatitiden verliefen 27 (9 %) protrahiert und 12 (4 %) wurden chronisch, von 136 HBsAg-negativen waren es 24 (17,6 %), die protrahiert, und 8 (5,9 %), die chronisch verliefen. Tabelle 5 zeigt den entsprechenden Vergleich bei den primär protrahiert angetroffenen akuten Hepatitiden.

Der Anteil der HBsAg-positiven Hepatitiden von 72 (67,3 %) und der der HBsAg-negativen von 33 (30,8 %) entspricht dem Verhältnis der Gesamtverteilung innerhalb unseres Untersuchungsgutes; auch hier beträgt die Zahl der HBsAg-positiven 299 (67,3 %) und die der HBsAg-negativen 136 (30,6 %). Aber

Verlauf	HBsAg-pos. abs.	proz.	HBsAg-neg. abs.	proz.	o.Ang. abs.	Summe abs.	proz.
normalisiert	52	72,2	21	63,6	2	75	70,1
noch floride	13	18,1	7	21,2	/	20	18,7
c. p. H.	1	1,4	2	6,1	/	3	2,8
c. a. H.	5	6,9	3	9,1	/	8	7,5
Zirrhose	1	1,4	/	/	/	1	0,9
Summe	72	100,0	33	100,0	2	107	100,0

Tabelle 5: Verlaufsbefunde bei 107 Fällen von primär protrahiert verlaufenden akuten Hepatitiden.

der Anteil der im Kontrollpunktat Normalisierten liegt mit 52 (72,2 %) bei den HBsAg-positiven höher, als der mit 21 (63,6 %) bei den HBsAg-negativen Hepatitiden. Dies scheint mit anderen Worten zu bedeuten, daß die Befunde bei HBsAg-positiven Fällen sich schneller normalisieren.

Vergleicht man in den Tabellen 4 und 5 die jeweils letzten Spalten miteinander, so zeigt sich, daß von 444 histologisch unkomplizierten akuten Hepatitiden 21 (4,7 %) und von 107 im Erstpunktat schon protrahiert verlaufenden Hepatitiden 12 (11,2 %) chronifizierten bzw. zur Zirrhose führten.

Unter den Erstpunktaten der Gruppe "akute Hepatitis" befinden sich 45 als Drogenkonsumenten (Fixer) bekannte Patienten, von denen 44,4 % HBsAg-positiv sind. Untersucht man dieses Kollektiv gesondert als Untergruppe, so ergibt sich die folgende Diagnosenkonstellation:

unkomplizierte akute Hepatitis	13
akute cholostatische Hepatitis	3
protrahiert verlaufende Hepatitis	22
chronisch persistierende Hepatitis	2
Zirrhose	1
Restzustände	4
Summe	45

Tabelle 6: Hepatitis-Varianten bei Drogenkonsumenten

Bei elf drogenabhängigen Patienten konnte eine Nachpunktion erreicht werden: drei der unkomplizierten Hepatitiden waren in einen protrahierten Verlauf übergegangen. Fünf der initial protrahierten Hepatitiden boten ein nahezu unverändertes Bild. Einmal war eine Normalisierung eingetreten, einmal kündigte sich durch deutliche Faservermehrung ein Übergang in eine chronische Verlaufsform an und in einem Fall war es nach wenig mehr als einem Jahr zum Exitus im Leberzerfallskoma unter dem histologischen Bild eines dystro-

phischen Schubes einer chronisch aggressiven Hepatitis gekommen.

b) Erörterung

Im Untersuchungszeitraum 1972 - 1976 wurden in den beteiligten Kliniken 1754 Patienten punktiert, bei denen anhand klinischer und laborchemischer Untersuchungen die Diagnose einer akuten Virushepatitis gestellt worden war. 632 Patienten wurden nach gewöhnlich einem Jahr kontrollbiopsiert. In 1398 Fällen (79,7 %) konnte im Erstpunktat die klinische Diagnose morphologisch gesichert werden. 51 Punktate zeigten bereits das Bild einer chronischen Hepatitis, 12 eine komplette Zirrhose. In insgesamt 63 Fällen (3,6 %) wurde somit ein hepatitisches Spätstadium erfaßt, das erstmals Symptome einer akuten Hepatitis hervorgerufen hatte.

Der relativ hohe Anteil von im wesentlichen normaler Leberhistologie (11,5 %) in Tabelle 2 ergibt sich vermutlich aus einer insbesondere im Beginn der Studie großen Anzahl von zu spät gewonnenen Punktaten. Hier war meist lediglich eine geringe Mesenchymaktivität nachzuweisen, ohne daß sich die Ursache dafür noch mit Sicherheit belegen ließ. Es dürfte sich jedoch in der Mehrzahl der Fälle um ausklingende Hepatitiden gehandelt haben.

Zum Zeitpunkt der Kontrollbiopsie waren von 444 zunächst unkompliziert verlaufenden Hepatitiden 371 (83,6 %) ausgeheilt, 21 (4,7 %) in eine der chronischen Formen bzw. eine Zirrhose übergegangen. Von den 107 im Erstpunktat als protrahiert verlaufend beschriebenen waren es zwölf Fälle, die chronifizierten. Wir fanden somit unter 622 kontrollbiopsierten akuten Hepatitiden nach einem Jahr 33 (5,3 %) chronische Verläufe darunter 3 Zirrhosen, 512 (82,3 %) Ausheilungen zudem 77 (12,4 %) mit noch deutlicher entzündlicher Aktivität, bei denen die Gefahr der Chronifizierung weiterhin bestand. Damit dürfte unser Ergebnis dem von Platzer und Mitarbeitern entsprechen. Sie fanden unter 89 österreichischen Patienten 7 (7,9 %) chronische Verläufe (Platzer et al, 1978). Ein ungünstigeres Bild ergibt sich aus der Studie von Naccarato et al mit 34 (11,0 %) chronischen Verläufen unter 308 Patienten mit akuter Hepatitis (Naccarato et al, 1972). Ein ähnliches Ergebnis wurde auch von Redeker aus USA veröffentlicht. Er berichtet von 26 chronischen Verläufen unter 227 untersuchten Patienten (11,5 %) (Redeker, 1975 zit. bei Platzer, 1978).

Bei unseren 33 chronifizierten Fällen sind wir der Frage nachgegangen, ob es retrospektiv möglich sei, aus den Erstpunktaten einen Hinweis zu erhalten auf den späteren Übergang in ein chronisches Stadium. Das schien bei 5 der später chronisch persistierenden und bei 2 der 10 spä-

ter chronisch aggressiven Hepatitiden der Fall zu sein. In diesen 7 Punktaten fand sich als Merkwürdigkeit eine auffallende Diskrepanz zwischen der kurzen klinischen Anamnese und einem aus dem histologischen Bild ableitbaren längeren Verlauf. Es muß also zwischen Infektion und klinischer Manifestation in diesen Fällen ein längeres symptomloses Intervall voraufgegangen sein. Natürlich ist die Zahl zu klein, als daß eine unumstößliche Aussage gerechtfertigt wäre. Immerhin regt das Ergebnis zu weiterer Forschung an.

Die Gegenüberstellung der Verläufe von HBsAg-positiven und HBsAg-negativen Hepatitiden in Tabelle 4 und 5 muß mit Vorbehalt gewertet werden, da der hinsichtlich HBsAg-negative Serumbefund nicht unbedingt bedeutet, daß es sich um eine Non-B Hepatitis handeln muß, vielmehr, daß ein Nachweis von HBsAg in dem als akut angesehenen Stadium trotz mehrmaliger Kontrolle nicht gelang. Zudem handelt es sich bei dieser Gruppe mit Sicherheit um ein Mischkollektiv von Patienten mit A-Hepatitiden und mit Non-A,Non-B Hepatitiden. Dabei sind nach allem bisher bekannt gewordenen (Deinhardt und Frösner, 1977, vergl. Müller et al, 1978), nicht so sehr die A-Hepatitiden als vielmehr die Non-A,Non-B Hepatitiden von der Chronifizierung betroffen.

Obwohl im Studienverlauf A-Hepatitiden noch nicht von Non-A, Non-B Hepatitiden differen-

ziert werden konnten, und trotz des bekannt gutartigen Verlaufs der akuten A-Hepatitiden (Deinhardt, 1979) zeigt die Summe aller HBsAg-negativen akuten Hepatitiden ein prognostisch vergleichsweise ungünstigeres Bild als die akuten B-Hepatitiden. Das wirft ein bezeichnendes Licht auf die epidemiologische und prognostische Bedeutung der Non-A, Non-B Hepatitis bezüglich chronischer Verlaufsformen.

Von 371 HBsAg-positiven kontrollbiopsierten Hepatitiden chronifizierten 19 (5,1 %) und von 169 HBsAg-negativen kontrollbiopsierten waren es 13 (7,7 %). Vergleichbare Zahlen liegen vor von Redeker (9,7 % bzw. 12,3 %) und von Platzer (5,4 % bzw. 12,1 %). Lediglich Naccarato und Mitarbeiter veröffentlichten ein umgekehrtes Zahlenverhältnis (16,2 % bzw. 5,8 %) (Ref. s.o.). Zum Vergleich seien noch die Weigl und Bach ermittelten Ergebnisse für die Virushepatitis (Typ A) herangezogen: 6,2 % chronische Verläufe und 0,7 % Zirrhosen unter 1283 Patienten (Weigl und Bach, 1977).

Diese Ergebnisse lassen insgesamt den Schluß zu, daß der Übergang in eine chronische Verlaufsform in einem höheren Prozentsatz bei Patienten mit Non-B Hepatitis zu erwarten ist. Die Zirrhosehäufigkeit scheint allerdings bei HBsAg-positiven und -negativen annähernd gleich zu sein.

Die in Tabelle 6 dargestellte Untersuchung des Hepatitisverlaufes bei Drogenkonsumenten zeigt

eine deutliche Tendenz zum protrahierten und zum chronischen Verlauf. Wenn auch die relativ kleine Zahl von 45 Fällen den Aussagewert einschränkt, so ist doch der Trend so deutlich, daß den Ursachen dafür weiter nachgegangen werden sollte. Zwei Deutungen scheinen denkbar: Entweder liegt bei diesem Patientenkollektiv eine erworbene Störung der zellulären Immunität und der Antikörperreaktion vor oder es kommt unter Drogenkonsumenten gehäuft eine der sonst selteneren HBsAg-Subtypen vor. Auf dieses Phänomen machte Lange (1975) aufmerksam. Er fand die Subgruppe ad des HBsAg in Berlin (West) häufiger als die Subgruppe ay, demgegenüber bei Drogenabhängigen mit und ohne Hepatitis nur Antigen der Subgruppe ay (Lange, 1975)

Die Frage, ob das Antigen der Subgruppe ay mit der schlechteren Prognose ursächlich zusammenhängt oder ob andere Faktoren verantwortlich sind, läßt sich einstweilen nicht beantworten. Überdies ist nicht hinreichend bekannt, ob diese Patienten aufgrund ihrer besonderen Lebensverhältnisse vielfach nicht erst spät in stationäre Behandlung kommen, wenn die akute Symptomatik sich nicht bessert. Auch hier könnte also das Selektionsproblem hineinspielen.

In der Gruppe der unkomplizierten akuten Hepatitiden fielen vier Punktate dadurch auf, daß sie Zellen mit vermehrt Aldehydthionin-positivem glatten endoplasmatischen Retikulum

aufwiesen. Dieses Bild ist nur von HBsAg-haltigen Leberepithelien bekannt. Solche HBsAg-haltigen Zellen finden sich zwar bei chronischen Verlaufsformen in etwa 50 % der Fälle (Bianchi und Gudat, 1975) sowie in ca. 0,5 % der Bevölkerung bei klinisch und laborchemisch gesunden Personen, sogen. inapparenten Trägern (Knolle et al, 1976).
Bei der akuten Virushepatitis B werden HBsAg-haltige Zellen jedoch in der Regel nicht beobachtet. Offenbar wird das HBsAg in der akuten Phase der B-Hepatitiden nicht im Überschuß gebildet, nur dann aber wird es lichtmikroskopisch sichtbar. Wenn hier bei vier akuten Hepatitiden und in zwei kontrollierten Fällen auch noch nach Ausheilung der Hepatitis HBsAg nachgewiesen werden konnte, so dürfte das darauf hinweisen, daß die entsprechenden Patienten HBsAg-positive Träger waren, die akut an einer Non-B Hepatitis erkrankten. Die zweite Möglichkeit der Erklärung, daß in diesen Fällen ausnahmsweise frühzeitig HBsAg im Überschuß schon im Verlauf der akuten Phase gebildet, und später infolge eines Immundefektes ein chronischer Trägerstatus eingetreten sei, hat schon aus immunologischen Überlegungen wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Überdies spricht die Beobachtung dagegen, daß sich die Träger offenbar nicht aus akuten Hepatitiden rekrutierten, die akute Hepatitis entweder ausheilt oder in eine der chronischen Verlaufsformen übergeht. Das ist auch aus unseren Verlaufsbeobachtungen gut zu belegen. Denn abgesehen von den soeben erörterten zwei Fällen findet sich unter allen akuten

B-Hepatitiden nicht einer, der im Anschluß an die Krankheitsphase in ein inapparentes Trägerstadium übergegangen wäre.

II Inapparente Träger

a) Ergebnisse

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 1972 - 1976 360 inapparente Träger, davon 287 (80 %) Männer und 72 (20 %) Frauen im Alter von 14 - 64 Jahren (mittleres Alter 39 Jahre, Durchschnittsalter 30,6 Jahre) mit einem deutlichen Gipfel um das 23. Lebensjahr erfaßt. Die große Zahl junger HBsAg-Träger und das Überwiegen der Männer ergibt sich aus den vornehmlich zu Untersuchung herangezogenen Kollektiven der Blutspender und der Bundeswehrsoldaten. In Tabelle 7 ist die Altersverteilung der untersuchten Träger aufgeschlüsselt worden.

14 - 20 J.	26	7,2 %
20 - 29 J.	173	48,1 %
30 - 39 J.	91	25,3 %
40 - 49 J.	40	11,1 %
50 J. und älter	22	6,1 %
ohne Angabe	8	2,2 %
Summe	360	100,0 %

Tabelle 7: Altersverteilung untersuchter HBsAg-Träger (Erstpunktate)

Die histologischen Befunde zeigt Tabelle 8 summarisch.

Gruppe	Histologische Parameter	Gesamt abs.	Gesamt proz.	mit AT-pos.GER	mit AT-pos.GER	ohne AT-pos.GER	ohne AT-pos.GER
I	Normale Histologie	115		54		61	
	Verfettung	110		51		59	
	Cholostase	4		/		4	
	Summe	229	63,7	105	45,9%	124	54,1%
II	Faserver-mehrung	10		8		2	
	lokale Mes.-aktivität	8		4		4	
	Einzelzell-nekrosen	2		1		1	
	verschiedene Parameterkomb.	79		27		52	
	Summe	99	27,4	40	40,4%	59	59,6%
III	c.p.H.	11		8		3	
	c.a.H.	7		5		2	
	Minimal-Hepatitis	12		12		/	
	Zirrhose	2		1		1	
	Summe	32	8,9	26	81,3%	6	18,7%
	Gesamtsumme	360	100	171	47,5%	189	52,5%

Tabelle 8: Histologische Befunde bei 360 klinisch inapparenten HBsAg-Trägern.

Von den insgesamt 360 Punktaten weisen 115 (32 %) eine normale Leberhistologie auf. Allerdings lassen sich in 54 Fällen (47 %) einzelne, kleine oder auch umfangreiche Gruppen von Leberzellen sichern, die Aldehydthionin (AT)-positives, d.h. HBsAg-haltiges glattes endoplasmatisches Retikulum (GER) enthalten (Hadziyannis et al, 1973).

110 Punktate (30,6 %) hatten nur mehr oder weniger zahlreiche verfettete Leberepithelien, 51 von ihnen zusätzlich Zellen mit AT-positivem GER. Bei vier AT-negativen Punktaten war lediglich eine sehr leichte, feintropfige vermutlich toxische Cholostase zu verzeichnen. Diese 229 (63,7 %) in der Gruppe I der Tabelle 8 zusammengefaßten Träger lassen in ihrem Feinbild keinerlei Anzeichen für eine bestehende oder abgelaufene Entzündung erkennen. Sie sind auch histologisch im wesentlichen lebergesund.

Eine 2. Gruppe von Trägern weist histologisch uncharakteristische, zudem geringfügige Veränderungen auf. Sie sind in Tabelle 8 unter II zusammengefaßt worden. In zehn Fällen fiel eine sehr geringe Faservermehrung, in acht anderen eine dezente lokale Mesenchymaktivität auf. Zweimal ließen sich einzig spärliche Einzelzellnekrosen nachweisen. 79 Punktate davon 27 AT-positiv und 52 AT-negativ zeigten in wechselnden Kombinationen diskrete Mesenchymaktivität. periportale Infiltrate, vereinzelte Zellnekrosen und gelegentlich verfettete Leberzellen.

Insgesamt 32 (8,9 %) Fälle der klinisch gesunden Träger zeigen histologisch chronische Lebererkrankungen. Sie bilden die dritte Gruppe der Tabelle 8.

Bei elf bzw. sieben Trägern wurde histologisch eine wenn auch leichte chronisch persistierende bzw. chronisch aggressive Hepatitis diagnostiziert, oder vermutet. 13 Biopsien davon enthielten AT-positive Zellen. Zweimal bestand eine komplette Zirrhose.

Zwölf Biopsien waren gekennzeichnet durch Leberzellen mit HBsAg-haltigem glatten endoplasmatischen Retikulum und im übrigen durch sehr spärliche hyaline Nekrosen, geringe lokale Mesenchymaktivität, mitunter auch durch portal beschränkte Rundzellinfiltrate. Derartige Veränderungen wurden bisher zumeist als unspezifische reaktive Hepatitis klassifiziert. Da es sich jedoch ausschließlich um Fälle mit histologisch nachweisbarem HBsAg handelt, muß als erwiesen angesehen werden, daß die Leberveränderungen virusabhängig sind, bzw. mit dem Virusbefall in Zusammenhang stehen. Bei klinisch Gesunden, die diese Kennzeichen der akuten Virushepatitis derart diskret im histologischen Bild führen, wird hier der Begriff Minimalhepatitis (Klinge, 1976) verwandt.

Von den 360 erfaßten Trägern konnten bis Dezember 1977 85 (23,6 %) nach meist vier Jahren nachpunktiert werden. Bei den Kontrollpunktaten war in

57 Fällen (67 %) AT-positives GER nachweisbar, in neun Fällen davon erstmals. In 28 Biopsien (33 %) war das Ergebnis negativ. Im übrigen lassen sich diese 85 Kontrollpunktate - wie die Erstpunktate - ihren histologischen Befunden nach in drei Gruppen einteilen.

I	normales Lebergewebe		28	33,0 %
II	uncharakteristische Befunde		32	37,6 %
III	chronische Lebererkrankung		25	29,4 %
		Minimalhepatitis	8	
		c.p.H.	9	
		c.a.H.	6	
		Zirrhose	2	
			25	
	Summe		85	100 %

Tabelle 9: Histologische Kontrollbefunde bei 85 inapparenten HBsAg-Trägern nach 4-jähriger Beobachtung

26 der Kontrollpunktate zeigten keine Änderung der im Erstpunktat beschriebenen normalen Leberhistologie, fünf davon ließen allerdings erstmals AT-positives GER erkennen. Zwei weitere zeigten lediglich eine diskrete Faservermehrung als Restzustand der im Erstpunktat diagnostizierten chronisch persistierenden bzw. chronisch aggressiven

Hepatitis.

In der II. Gruppe befinden sich unter den 32 Fällen 13, bei denen eine Befundverbesserung gegenüber dem Erstpunktat zu verzeichnen war, d.h. hier waren ein oder zwei der beschriebenen Parameter nicht mehr oder doch deutlich vermindert nachweisbar. 10 andere hingegen wiesen einen oder zwei der Parameter gegenüber dem Erstbefund zusätzlich auf, ohne daß sich jedoch eine Lebererkrankung diagnostizieren ließ. Neun wechselten ihr Bild, d.h. sie ließen das eine oder andere Merkmal vermissen, dafür traten dann andere in den Vordergrund.

In Gruppe III finden sich neben den zwei kompletten Zirrhosen neun chronisch persistierende und sechs chronisch aggressive Hepatitiden, darüber hinaus acht Fälle mit einer Minimalhepatitis.

b) Erörterung

In unserem Untersuchungsgut sind Altersverteilung wie auch das zahlenmäßige Verhältnis von männlichen zu weiblichen Trägern von 4 : 1 willkürlich und lassen keinerlei Rückschlüsse zu auf das tatsächliche Vorkommen und die Verteilung von HBsAg-Trägern in der gesunden Bevölkerung. Denn bei den hier ermittelten Trägern handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um Bundeswehrsoldaten und Polizeischüler und nur zu einem kleinen Teil aus Blutspendern. Daraus

erklärt sich auch der hohe Prozentsatz der 20 - 29 jährigen und das krasse Überwiegen der Männer. Unter diesem Aspekt vermittel Tabelle 7 einen Überblick.

Alle 360 untersuchten Träger waren zum Zeitpunkt der Biopsie definitionsgemäß HBsAg-seropositiv und klinisch gesund. 171 (47,5 % von ihnen hatten im Punktat Zellen mit vermehrt glattem AT-positiven, also HBsAg-haltigem endoplasmatischen Retikulum.

Unter den 360 Trägern befanden sich aber 32 (8,9 %, Tab. 8 Gruppe III) Personen, die aus morphologischer Sicht nicht als lebergesund bezeichnet werden können. Sie leiden, obwohl klinisch und laborchemisch gesund, an einer histologisch erkennbaren chronisch entzündlichen Lebererkrankung.

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, befanden sich unter den 360 Trägern 229 (63,7 %, Gruppe I), die nicht nur klinisch und laborchemisch sondern auch histologisch lebergesund sind. Dieser hohe Prozentsatz widerlegt die von Singleton und auch von Holtermüller vertretene Auffassung, daß die Antigenträger einen milde verlaufenden chronischen Krankheitsprozess erleiden. (Singleton et al, 1971; Holtermüller et al., 1976).

Sicher kann dagegen von den 32 Fällen (8,9%) der Gruppe III gesagt werden, daß ein chronisch verlaufender Krankheitsprozeß bei Antigenträ-

gerstatus besteht. Er ist gewöhnlich nur milde, im Sinne einer chronisch persitierenden oder einer kaum aktiven chronisch aggressiven Hepatitis, schließt jedoch ruhende Zirrhosen nicht aus.

Am schwierigsten zu beurteilen ist die Gruppe II. Solange als einzige Veränderung portale Fibrose, Einzelzellnekrosen oder lokale Mesenchymaktivität jeweils isoliert vorkommen, kann zumindest von einer histologisch erkennbaren hepatitischen Reaktion nicht gesprochen werden. Wo zwei oder gar drei der Parameter gleichzeitig vorhanden sind, ist eine weitgehend abgeklungene oder noch geringfügig schwelende Hepatitis denkbar, zu beweisen ist sie aufgrund des morphologischen Leberbildes nicht. Um zu einem sicheren prognostischen Schluß zu kommen, bleibt nur die sorgfältige Beobachtung der betroffenen Patienten verbunden mit einer Kontrollbiopsie. Dabei hat sich in unseren Fällen gezeigt, daß die Mehrzahl der Kontrollpunktate durch unveränderte Feinbilder gekennzeichnet war. Außerdem bleibt zu fragen, wieweit sich unter der - grossen Zahl der - eben deshalb - nicht kontrollbiopsierten stummen Träger Fälle befinden, bei denen sich die diskreten Befunde gebessert bzw. normalisiert haben könnten.

Andererseits sind 4 Fälle übergegangen in eine Minimalhepatitis, einer in eine chronisch persistierende Hepatitis, außerdem bietet ein Fall

mit einer chronisch persistierenden Hepatitis im Erstpunktat im Kontrollpunktat das Bild einer sehr leichten chronisch aggressiven Hepatitis. Dagegen hatte sich der Feinbefund in zwei Fällen normalisiert. Das zeigt, daß wir es hier mit einer heterogenen Gruppe zu tun haben, bei der im Einzelfall sicher nicht nur virusabhängige Alterationen die Veränderungen des Leberfeinbildes bedingen.

Die Auffassung, daß das Vorkommen von HBs-Antigen keineswegs immer Ausdruck einer Lebererkrankung darstellt, wird gestützt durch die Beobachtung, daß nach vier Jahren in 60 von 85 kontrollierten Fällen (70,6 %) keine Änderung zu verzeichnen war und davon 26 (30,6 %) wie im Erstpunktat unverändert eine normale Leberhistologie aufwiesen. von den 32 Trägern der Gruppe II (uncharakteristische Befunde) hatte keiner eine Hepatitis entwickelt. Sie alle boten weiterhin uncharakteristische Befunde. In 25 (29,4 %)der Kontrollbiopsien lag zwar eine histologisch erkennbare Lebererkrankung vor, aber auch davon waren neunzehn unverändert. Im einzelnen: vier der acht Minimalhepatitiden, acht der neun chronisch persistierenden, fünf der sechs chronisch aggressiven Hepatitiden sowie die beiden Zirrhosen. Nur die übrigen sechs (7 %) Fälle hatten eine Verschlechterung erfahren. Vier der acht Minimalhepatitiden hatten im Vorbefund eine normale Histologie, je einmal war ein Übergang aus einer Minimalhepatitis in eine chronisch persistierende bzw. aus einer

chronisch persistierenden in eine chronisch aggressive Hepatitis erfolgt.

Von den 32 im Erstpunktat als leberkrank erkannten Patienten (Gruppe III Tab. 8) konnten 23 (71,9 %) kontrollbiopsiert werden. In 19 Punktaten sahen wir einen gleichbleibenden Befund. Zweimal war es zur Ausheilung der Erkrankung gekommen. Nur in den zwei Fällen mit Übergang aus einer Minimalhepatitis in eine chronisch persistierende bzw. aus einer chronisch persistierenden in eine chronisch aggressive Hepatitis kann von einer Progredienz gesprochen werden.

Insgesamt hat sich also von den 85 kontrollierten Personen nur bei sechs Fällen (7 %) eine Verschlechterung ergeben. Dieses Ergebnis weicht deutlich ab von dem von Base mitgeteiltem, der in der Hälfte aller 22 biopsierten HBsAg-Träger eine Progredienz festgestellt hat (Base et al, 1976).

Aus alledem ergibt sich, daß alle HBsAg-positiven Personen biopsiert werden sollten, um eine derzeit bestehende Erkrankung mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen. Auch bei histologisch Lebergesunden sollten in längeren Abständen die Befunde kontrolliert werden, da nicht absolut ausgeschlossen werden kann, daß sich - was im hier untersuchten Kollektiv in vier von 54 Fällen geschah - aus einem normalen Befund eine chronische Erkrankung entwickelt.

Der hohe Prozentsatz von 63,7 % nicht nur klinisch sondern auch histologisch Gesunder unter den HBsAg-Trägern zeigt, daß der Antigenträgerstatus nicht eo ipso von einer Erkrankung begleitet ist. Freilich kann sich daraus in selteneren Fällen eine chronische Leberkrankheit entwickeln, die allerdings nach unseren Ergebnissen nur ausnahmsweise schwere Formen annimmt. Die Gefahr einer Progredienz der meist sehr diskreten Befunde ist gering. Im vorliegenden Material trat eine erwähnenswerte Verschlechterung in nur sechs (7 %) der kontrollierten Fälle ein.

Zusammenfassung

Nach Untersuchungen von Krugmann und Experimenten Deinhardts gelang die Unterscheidung in A- und B-Hepatitis. Blumbergs Entdeckung des HBs-Antigens gab der Hepatitisforschung neue Impulse, ermöglichte die sichere Bestimmung der B-Hepatitis und deckte gesunde Hepatitis-B-Virusträger auf. Neuere Ergebnisse beweisen die Existenz einer C-Hepatitis in Form der Non A-, Non B-Hepatitiden.

Entsprechend differenzierte prospektive histologische Untersuchungen an größeren Fallzahlen bestehen bisher nicht.

Die vorliegende Studie befasst sich mit dem Feinbild und seinen Änderungen im Verlauf von 1754 unter dem klinischen Bild einer akuten Hepatitis erkrankten Patienten, deren Transaminasewerte minimal 150 mU betrugen.
1398 Erstpunktate boten das histologische Bild einer akuten Virushepatitis, bei 51 Biopsien bestanden bereits chronische Hepatitiden.

305 Punktate wiesen andere, nicht Virushepatitistypische, meist toxisch induzierte Veränderungen auf; die akute Virushepatitis läßt sich also nicht in jedem Fall aus dem klinisch-biochemischen Bild sicher erschließen.

Die akuten Virushepatitiden konnten serologisch in B-Hepatitiden und in Nicht-B-Hepatitiden differenziert werden. Histologisch besteht kein Unterschied

zwischen beiden Formen. Vergleiche von 622 (44,5 %) nach einem Jahr kontrollierte Fälle zeigten differentes Verlaufsverhalten bei B- und bei Nicht-B-Hepatitiden. B-Hepatitiden heilten in 87 % folgenlos aus, und nahmen bei 9 % einen protrahierten Verlauf; Nicht-B-Hepatitiden heilten in 76,5 % und protrahierten in 17,6 %. Das läßt auf einen hohen 100-Satz von Nicht-A-, Nicht-B-Hepatitiden in der zweiten Gruppe schließen. 5,3 % chronifizierender Hepatitiden verteilten sich gleichmässig auf beide Kollektive. Nicht-B-Hepatitiden nehmen also öfter einen langwierigeren Verlauf, heilen aber schließlich doch in gleicher Häufigkeit ab wie die B-Hepatitiden.

45 gesondert untersuchte Hepatitiden bei rauschgiftabhängigen Patienten waren serologisch in 44,4 % HBs-Antigen positiv. Als besondere Eigenart zeichnen sich diese Fälle durch primär und bei 8 kontrollierten Fällen auch anhaltend protrahierte Krankheitsabläufe aus.

Histologisch äußert sich der HB-Ag-Befall durch hepatozelluläre Hypertrophie des GER mit positivem Ausfall der Aldehydthionin- bzw. Orcein-Reaktion in solchen Fällen, in denen HBsAg im Überschuß gebildet wird. Das trifft auch nach Erfahrungen an größeren, nicht in diese Studie einbezogenen Kollektiven, für etwa die Hälfte aller chronischen Hepatitiden zu.

Bei protrahiertem Verlauf akuter Hepatitiden wird HBsAg in der Kontrollbiopsie nach einem Jahr gelegentlich (4,7 %) nachweisbar. Der Befund deutet

dann mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auf den Übergang in eine chronische Verlaufsform hin.

Chronisch persistierende Hepatitiden weisen HBs-Antigen haltiges GER in gleicher Häufigkeit auf wie chronisch aggressive Hepatitiden. Diese Aussage ist wiederum an einem größeren Kollektiv überprüft. Bei akuten B-Hepatitiden kann HBsAg histo-chemisch in keinem Fall innerhalb der Leberzellen nachgewiesen werden.

Klinisch inapparente HBsAg-Träger sind durch unauffälligen körperlichen Befund, normale biochemische Laborwerte, aber positiven HBsAg-Titer im Serum definiert.

Histologisch handelt es sich um ein inhomogenes Kollektiv. Von 360 Erstpunktaten inapparenter HBsAg-Trägern wiesen 47,5 % Leberzellen mit HBsAg-haltigem GER auf. Davon abgesehen ergab sich in 31,9 % normales Lebergewebe. In 31,7 % bestanden leichte hepatitisunabhängige, meist toxische Epithelveränderungen und in 27,4 % geringe uncharakteristische lokale Mesenchymreaktionen. 3,3 % wurden unter das neudefinierte Feinbild der Minimalhepatitis eingruppiert. Nur in 8,9 % bestand eine, regelmässig leichte, Form einer chronischen Hepatitis.

Die Daten aus 85 nach vier Jahren gewonnenen Kontrollbiopsien wichen von diesen Werten nur unwesentlich ab. Minimalhepatitiden bestehen über Jahre, sie gehen vereinzelt in eine chronische (persistierende) Hepatitis über und sie heilen selten ab.

Inapparente HBsAg-Träger sind also nur ausnahmsweise leberleidend. HBsAg-Träger können an einer Nicht-B-Hepatitis erkranken, die sich dann feingeweblich als akute Hepatitis mit histologisch nachweisbarem hepatozellulären HBsAg darstellt. Übergänge von akuter B-Hepatitis in den Trägerstatus werden nicht beobachtet.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

Ackermann, H.W., Cherchel, G.-L., Valet, J.-Pl and Matte, J.: Hollow Hepatitis B Antigen in a Case of Viral Hepatitis. J. infect. Dis. 129, 213 f (1974).

Agarwal, S.S., Blumberg, B.S., Gertley, J.S., London, W.Th., Sutnick, A.J. and Loebl, A.: DNA Polymerase Activity as an Indes of Lymphocyte Stimulation: Studies in Down's-Syndrom. J. Clin. Invest 49, 161 - 169, (1970).

Almeida, J.D., Zuckerman, A.J., Taylor, P.E. and A.P. Waterson: Immune elektron microscopy of the Australia-SH (serum hepatitis) antigen. Microbios 1, 117 - 123, (1969).

Almeida, J.D., Tubenstein, D. and Stott, E.J.: New antigen - antibody system in Australia - antigen - positive hepatitis. Lancet II, 1971. 1225 - 1228.

Alter, H.J., Holland, P.V., Purcell, R.H. and Popper, H.: Transmissible Agent in Non-A, Non-B Hepatitis. Lancet I, 1978, 459.

Andrassy, K., Ritz, E. and Sanwald, R.: Australia Antigen in Chronic Hemodialysis. Vox.Sang. 19, 369 - 370 (1970).

Arnold, W. and Nielsen, J.O.: Correlation of the e-Antigen - Antibody-System with Intrahepatocellular HBcAg and HBsAg in HBsAg-Positive Acute and chronic Liver Diseases and Healthy Carriers. Digestion, 12, 247 (1975).

Baenkler, H.W.: Die Bedeutung des Australia-Antigen für Differentialdiagnose und Prognose der Hepatitiden. Fortschr. Med. 95, 577 - 579, (1977).

Bancroft, W.H., Mundon, F.K. and Russell, PH.K.: Detection of Additional Antigenic Determinants of Hepatitis B Antigen. J. Immunol. 109, 842 - 848, (1972).

Barker, L.F., Almeida, J.D., Hoofnagle, J.H., Gerety, R.J., Jackson, D.R. and Mc Gratz, Ph.P.: Hepatitis B Core Antigen: Immunology and Electron Microscopy. J. Virol. 14, 1552 - 1558, (1974).

Base, W., Dragosics, B., Ferrenci, P., Fill, W.-D., Krassnitzky, O., Pesendorfer, F.X. und Wewalka, F.: Ergebnis einer Fünf-Jahresverlaufsstudie bei HBsAg-Trägern. Verh. dt. Ges. inn. Med. 82, 389 - 392 (1976).

Bayer, M.E., Blumberg, B.S. and Warner, B.: Particles associated with Australia Antigen in the sera of Patients with Leukaemia. Down's Syndrome, and Hepatitis. Nature 218, 1057, (1968).

Bianchi, L. und Gudat, F.: Core- und Hüllenantigen des Dane-Partikels im Lebergewebe - Beziehungen zu den Verlaufsformen der Hepatitis B. Leber, Magen, Darm 5, 180 (1975).

Bianchi, L. und F. Gudat.: Hepatitis B: Immunopathologie der verschiedenen Verlaufsformen. Schweiz. med. Wschr. 107, 929 - 935, (1977).

Bianchi, L., De Groote, J., Desmet, V.J., Gedigk, P., Korb, G., Popper, H., Poulsen, H., Scheuer, P.J., Schmid, M., Thaler, H. and Wepler, W.: Acute and Chronic Hepatitis Revisitet. Lancet II, 1977, 914 - 919.

Blumberg, B.S., Alter, H.J. and Visnich, S.: A "New" Antigen in Leukemia Sera. Jama (Chikago) 191, 541 - 546, (1965).

Blumberg, B.S., Gerstley, B.J.S., Hungerford, D. A., London, W.Th. and Sutnick, A.I.: A Serum Antigen (Australia Antigen) in Down's Syndrome, Leukemia, and Hepatitis. Ann. Intern. Med. (Philadelphia) 66, 924 - 931, (1967).

Blumberg, B.S., Melartin, L., Lechart, M. and Guinto, R.S.: Association between lepromatous Leprosy and Australia Antigen. Lancet II, 1967, 173 - 176.

Blumberg, B.S., Friedlaender, J.S., Woodside, A., Sutnick, A.I. and London, W.F.: Hepatitis and Australia Antigen: Autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans. Proc. N.A.S. (Washington) 62, 1108 - 1115 (1969).

Blumberg, B.S. and Giger, K.: Demonstration of Australia (Serum Hepatitis) Antigen in two Haemodialysis units. Proc. europ. Dialys. Transplant. Ass. (London), 7, 235 - 241 (1970).

Blumberg, B.S.: Australia antigen and the biology of hepatitis B. Science 197, 17 (1977).

Campion. E.C., A.G. Wangel and J.R. Lawrence.: Hepatitis B. Antigen, Auto-antibodies and Liver Disease in a Haemodialysis and Transplantation unit. Aust. N.Z.J. Med 5, 314 - 318, (1975).

Combes, B., Shorey, J., Barrera, A., Stastny, P., Eigenbrodt, E.H., Hull, A.R. and Carter, N.W.: Glomerulonephritis with Deposition of Australia Antigen - Antibody Complexes in Glomerular Basement Membrane. Lancet 1971 I, 234 - 237.

Dane, D.S., Cameron, C.H. and Briggs, M.: Virus - like particles in serum of patients with Australia - antigen - associated hepatitis. Lancet I, 1970, 695 - 698.

De Groote, J., Desmet, V.J., Gedigk, P., Korb, G., Popper, H., Poulsen, H., Scheuer, P.J., Schmid, M., Thaler, H., Uehlinger, E. und W. Wepler. Systematik der chronischen Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 93, 2101, (1968).

Deinhardt, F., Holmes, A.W., Capps, R.B. and Popper, H.: Studies on the Transmission of Human Viral Hepatitis to Marmosets Monkys. J. Exp. Med. New York 125, 673 - 688 (1966).

Deinhardt, F.: Hepatitis in primates. Adv. Virus. Res. 20, 113 - 157, (1976).

Deinhardt, F. und G.G. Frösner.: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Virushepatitis. Internist 18, 188 - 194, (1977).

Deinhardt, F.: Aktuelle Hepatitis - Virologie. Klinikarzt 8, 281 - 292, (1979).

Dienstag, J.L., Purcell, R.H., Alter, H.J., Feinstone, S.M., Wong, D.C. and Holland, P.V.: Non-A, Non-B Post - Transfusion Hepatitis. Lancet 1977 I, 560 - 562.

Dudley, F.J., Fox, R.A. and Sherlock, S.: Cellular Immunity and Hepatitis Associated Australia Antigen Liver Disease. Lancet 1972 I, 723 - 726.

Endo, Y., Gudat, F., Bianchi, L., Mihatsch, M., Gasser, M., Stalder, G.A. und Schmid, M.: Anti - HBc im Rahmen der Hepatitis-B-Virusinfektion; Korrelationen zu Entzündungsform und Virusexpression. Schweiz. med. Wschr. 108, 363 - 373, (1978).

Feinmann, S.V., Berris, B., Sinclair, J.C. and D.M. Wrobel. Relation of Hepatitis - B - Antigen Subtypes in Symptom - Free Carriers to geographical Origin and Liver Abnormalities. Lancet 1973 I, 867 - 869.

Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z. and Purcell, R.H.: Hepatitis a Detection by Immune Elektron Microscopy of a Virus like Antigen Associated with Acute Illness. Science 182, 1026 - 1028, (1973).

Frösner, G. und A. Zuckerman.: Hepatitis B: Epidemiologie und Stand der Prävention. Verh. dt. Ges. inn.Med. 82, 51 - 63, (1976).

Frösner, G.G.: Nachweis von Hepatitis - A - Antigen und - Antikörpern zur Diagnose der Hepatitis - A - Infektion. MMW 119, 825 - 828, (1977).

Frösner, G.G., Frösner, H.R., Haas, H., Dietz, K., Sugg, u. und Schneider, W.: Häufigkeit von Hepatitis - A - Antikörpern in Bevölkerungsgruppen verschiedener europäischer Länder. Schweiz. med. Wschr. 107, 129 - 133, (1977).

Gerety, R.J., Hoofnagle, J.H., Markenson, J.A. and Barker, L.F.: Exposure to Hepatitis B Virus and Development of the Chronic HBAg-Carrier State in Children. J. Pediat. 84, 661 - 665, (1974).

Gerlich, W.: Natur und Nachweis der Hepatitis-Viren. Diagnostik 10, 445 - 449, (1977).

Greenberg, H.B. and D.J. Gocke.: An Analysis of Antibody Response to Australia Antigen in Man. J. Infect. Dis. 123, 356 - 364, (1971).

Gudat, F., Bianchi, L., Stalder, G.A. und Schmid, M.: Klassifizierung und Infektiosität der chronischen Hepatitis B, definiert durch Dane-Partikel im Blut und Virus-Komponenten in der Leber. Schweiz. med. Wschr. 106, 812 - 814, (1976).

Hadziyannis, S., Vissoulis, Ch., Gerber, M.A. and Popper, H.: Cystoplasmic Hepatitis B Antigen in "Ground - Glass" Hepatocytes of Carriers. Arch. Pathol. 96, 327 - 330, (1973).

Hilleman, M.R., Provost, P.J., Wolanski, B.S., Miller, W.J., Ittensohn, O.L. and Mc Aleer, W.J.: Charakterization of CR 326 Human Hepatitis A Virus, a Probable Enterovirus. Develop. bil. Standard 30, 418 - 424, (1974).

Hirschman, S.Z., Vernace, S.J. and Schaffner, F.: DNA Polymerase in Preparations Containing Australia Antigen. Lancet 1971 I, 1099 - 1103.

Holtermüller, K.H., Arndt-Hanser, A., Baumeister, H.G., Pyka, R., Lemmel, E.M., Ewe, K., Overby, L.R. und Schäfer, A.: Verlaufsbeobachtungen klinisch gesunder Hepatitis B-Antigen- (HBs Ag)-Träger. Verh. dt. Ges. inn. Med. 82, 392 - 394, (1976).

Kaboth, U., Schober, A., Klinge, O., Lowitz, H.D., Quellhorst, E., Scheler, F. und Creutzfeldt, W.: Endemie Australia (SH) -Antigen-positiver Hepatitiden in einem Dialysezentrum. Dtsch. Wschr. 96, 1235 - 1242, (1971).

Kaboth, U., Klinge, O., Schober, A. und Winckler, K.: Bioptische Verlaufsuntersuchungen der Leber über 4 - 5 Jahre bei klinisch gesunden HBsAg-Trägern. Verh. dt. Ges. inn. Med. 82, 394 - 396, (1976).

Kaplan, P.M., Greenman, R.L., Gerin, J.L., Purcell, R.H. and Robinson, W.S.: DNA Polymerase Associated with Human Hepatitis B Antigen. J. Virol. 12, 995 - 1005, (1973).

Klinge, O. und Bannasch, P.: Zur Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums in Hepatozyten menschlicher Leberpunktate. Verh. dtsch. Ges. Path. 52, 568 - 573, (1968).

Klinge, O., Kaboth, U. und Arnold, R.: Histologische Leberuntersuchungen bei gesunden Australia-(SH)-Antigen - und Antikörper - Trägern. Dtsch. med. Wschr. 95, 2583 - 2584, (1970).

Klinge, O.: Minimalhepatitis. Verh. Dtsch. Ges. Path. 60, 482, (1976).

Knolle, J., Born, M., Hess, G., Klinge, O., Arnod, W., Bitz, H. und Meyer zum Büschenfelde, K.H.: Die Charakterisierung des klinisch gesunden Hepatitis-B-Antigen(HBsAg)-Trägers. Klin. Wschr. 54, 567 - 578, (1976).

Korczowski, R.: Australia Antigen in Children with Down's - Syndrome. Polski Tygodnik Lekarski, 27, 327 - 329, (1972).

Krugman, S., Giles, J.P. and Hammond, J.: Infectionshepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. Jama 200, 365 - 373, (1967).

Krugman, S., Friedman, H. and Lathimer, C.: Viral Hepatitis, Type A. identification by Specific Complement Fixation and Immune Adherence Tests. New Engl. J. Med. 292, 1141 - 1143, (1975).

Lange, W., Overby, L.R., Werner, J., Köhler, H. and Apodaca, J.: Antigenic Subgroups of Hepatitis B (surface) Antigen in Berlin (West) and their Epidemiological Aspects. Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. A 233, 1 - 7, (1975).

Le Bouvier, G.L.: The Heterogeneity of Australia Antigen. J. infect. Dis. 123, 671 - 675, (1971).

Levence, C. and Blumberg, B.S.: Additional Specifities of Australia Antigen and the Possible Identification of Hepatitis Carriers. Nature 221, 195 - 196, (1969).

Magnius, L.O. and Espmark, J.A.: New Specificities in Australia Antigen Positive Sera Distinet from the Le Bourier Determinants. J. Immunol. 109, 1017 - 1021, (1972).

Maszur, S., Faller, D. and Blumberg, B.S.: New Specifity of Australia Antigen. Nature 89, 239 - 248, (1972).

Meyer zum Büschenfelde, K.H. und Arnold, W., und Hütteroth, T.H.: Immunologische Aspekte der Virushepatitis. Internis 18, 201 - 207, (1977).

Müller, R., Willers, H., Freise J. und Höpken, W.: Wie häufig ist eine chronische Hepatitis als Folge der akuten Virushepatitis A und der Hepatitis Non A - Non B?. Gastroenterologie 12, 760, (1978).

Naccarato, R., Farini, R., Chiaramonte, M., Pagliaro, L., Filipazzo, G., Dardanoni, L. and Spano. C.: A comarison of pair matched cases of HAA positive and HAA negative hepatitis: abservations on acute phase and follow up. Digestion 6, 247, (1972).

Nielson, J.O., Dietrichson, O. and Juhl, E.: Prognostic Valueof e-Antigen in Acute Hepatitis. Lancet 1976 II, 848.

Nordenfelt, E. and Kjellen, L.: Dane Particles, DNA Polymerase, and e-Antigen in Two Different Categories of Hepatitis B Antigen Carriers. Intervirology 5, 225 - 232 (1975).

Nowoslawski, A., Brzosko, J., Madlinski, K. and Krawczynski, K.: Cellular Lokalisation of Australia Antigen in the Liver of Patients with Lymphoproliferative Disorders. Lancet 1970.I, 494 - 498.

Okochi, K. and S. Murakami.: Observations on Australia Antigen in Japanese. Vox. Sang. (Basel) 15, 374 - 385, (1968).

Ouchterlony, D.: Diffusion in Gel Methods. Progr. Allergy (Basel) 5, 1 (1958).

Platzer, S., Anhuber, J., Geir, W. und Judmeier, G.: Prognose der akuten Virushepatitis B. Leber, Magen, Darm 8, 83 - 86, (1978).

Prince, A.M.: An Antigen Defected in the Blood During the Incubation Period of Serum Hepatitis. Proc. N.A.S. (Washington) 60, 814 - 821, (1968).

Purcell, R.H., Wong, D.C. and Moritsugu, Y.: A Microtiter Solid Phase Radioimmunoassay for Hepatitis A - Antigen and Antibody. J Immunol. 116, 349 - 356, (1976).

Redeker, A.G.: Viral Hepatitis: Clinical Aspects. Am. J. med. Sci 270, 9, (1975).

Reinicke, V., Dybkjaer, E., Poulsen, H., Banke, O., Lylloff, K. and Nordenfeld, E.: A Study of Australia - Antigen - Positive Blood Donors and Their Recipients with Special Reference to Liver Histology. New Engl. J. Med. 286, 867 - 870, (1972).

Röllinghoff, M., Schäfer, E. und Röllinghoff, W.: Unterschiedliches Vorkommen von Australiaantigen und Serumhepatitishäufigkeit in tropischen und nichttropischen Ländern. Med. Klin. 67, 535 - 539, (1972).

Schober, A., Thomssen, R., Kaboth, U. und Worch, R.: Nachweis inapparenter Infektionen im Rahmen eines Ausbruchs von übertragbarer Gelbsucht mit positivem Australia - (SH) - Antigen - Befund. Dtsch. med. Wschr. 95, 2582 - 2583, (1970).

Schober, A., Thomssen, R. und Kaboth, U.: Serologische Subtypen des Hepatitis B - Antigens (Australia - Antigen). Dtsch. med. Wschr. 97, 1579 - 1583, (1972).

Sherlock, S., Fox, R.A., Niazi, S.P. and Scheuer, P.J.: Chronic Liver Disease and Primary Liver Cell Cancer with Hepatitis Associated (Australia) Antigen in Serum. Lancet 1970 I, 1243 - 1247.

Shikata, T., Uzawa, N., Yoshiwara, T., Akatsuka, S. and Yamasaki, S.: Staining Methods of Australia Antigen in Paraffin Sections. Jpn. J. Exp. Med. 44, 25, (1974).

Shirachi, R., Shiraishi, H., Tateda, A., Kikuchi, K. and Ishida, N.: Hepatitis "C" Antigen in Non-A, Non-B Post - Transfusion Hepatitis. Lancet 1978 II, 853 - 856.

Shrago, S.S., Auslander, M.O. and Gitnick, G.L.: Hepatic Pathologic Condition in Asymptomatik Australia - Antigen Carriers. Arch. Pathol. Lab. Med. 101, 648 - 651, (1977).

Singleton, J.W., Merrill, D.A., Fitch, R.A., Kohler, P.F. and Rettberg, W.A.H.: Liver Disease in Australia - Antigen - Positive Blood - Donors. Lancet 1971 II, 785 - 787.

Stalder, G.A.: Möglichkeiten zur Beurteilung der Infektiosität HBsAg-positiver Personen. Schw. med. Wschr. 107, 614 - 617, (1977).

Sutnick, A.I., London, W.T. and Blumberg, B.S.: Australia Antigen (a Hepatitis - Associated - Antigen) in Leukemia. J. Nat. Cancer Inst. 44, 1241 - 1249, (1970).

Thamer, G., Gmelin, K. und Kommerell, B.: e-Antigen und chronische HBsAg positive Lebererkrankungen. Inn. Med. 4, 107 - 111, (1977).

Trepo, C.H. and Thivolet, J.: Hepatitis Associated Antigen and Periarteriitis Nodosa (PAN). Vox. Sang. (Basel) 19, 410 - 411, (1970).

Villarejos, V.M., Visona, K., Duarte, C.A., Provost, Ph. J. and Hilleman, M.R.: Evidence for Viral Hepatitis other than Type A or Type B Atnon Persons in Costa Rica. N. Engl. J. Med. 293, 1350 - 1352, (1975).

Vyas, G.N.: Evidence Against Recessive Inheritance of Susceptibility to the Chronic Carrier State for Hepatitis B Antigen. Nature 248, 159 - 160, (1974).

Weber, K.B. und Grob, P.J.: Australia Antigen und Hepatitis in Hämodialysestadionen. Schw. med. Wschr. 102, 529 - 534 (1972).

Weigl, E. und Bach, H.: Zur Langzeitprognose der Virushepatitis (Typ A). Dt. Gesundh.-Wesen 32, 1981 - 1985 (1977).

Zuckerman, A.J.: Hepatitis - Associated Antigen and Viruses. North Holland Publishing Co. Amsterdam 1972, 77 - 79.

Zuckerman, A.J.: Human viral hepatitis. North Holland Publishing Co. Amsterdam 1975 2nd Edition.

L e b e n s l a u f

Am 16. November 1944 wurde ich in Paderborn als Sohn des damaligen Stabsarztes Dr. med. Theodor Rüsing und seiner Ehefrau der Ärztin Marianne Rüsing, geb. Kaltenbach als zweites von insgesamt fünf Kindern geboren. Nach Volksschulbesuch in Suttrop und Warstein/Sauerland kam ich 1955 auf das Städtische Progymnasium Warstein. Infolge Versetzung meines Vaters übersiedelten wir im gleichen Jahr nach Münster, wo ich bis zum Abitur am 9. 2. 1965 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Städtischen Ratsgymnasiums besuchte. An der dortigen westfälischen Wilhelmsuniversität studierte ich Medizin, legte 1968 die ärztliche Vorprüfung ab, kehrte nach einem Studiensemester an der Universität Köln zurück und bestand am 1. Juli 1971 das ärztliche Staatsexamen. 1969 heiratete ich die medizinisch-technische Assistentin Helga Rüsing, geb. Stall. Wir haben zwei Kinder. Das Medizinalassistentenjahr absolvierte ich zu gleichen Teilen am Fachkrankenhaus für Psychiatrie sowie der Chirurgischen bzw. Medizinischen Abteilung des dortigen Krankenhauses "Hospital Maria Hilf". Nach der Aprobation arbeitete ich am Fachkrankenhaus für Psychiatrie Warstein. Seit dem 1. 1. 1976 bin ich Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses Kassel.

Mein akademischer Lehrer in Kassel ist
Herr Prof. Dr. med. O. Klinge.